



Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

Mestrado Integrado em Medicina

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia do Hospital de Santa Maria

6º Ano 2015/2016

Tese de mestrado

Mecanismos da regulação da secreção nasal

Aluno: Oleksandr Maksimov

Orientadora: Dra. Marta Canas Marques

Lisboa 2016

Resumo

A secreção nasal tem funções muito diversas e extremamente importantes no normal funcionamento do nariz. É essencial para o condicionamento do ar, que engloba a sua humidificação e aquecimento, por processos rápidos e altamente eficazes, sendo igualmente importante para a sua filtração. Para além disso, a sua composição única contribui para a defesa contra diversos microorganismos, mediada por anticorpos ou outras substâncias como proteínas com actividade enzimática. São muito diversas as fontes das secreções, desde glândulas submucosas, células epiteliais especializadas e o transudado de origem vascular, daí os mecanismos que as controlam serem variados e complexos. A inervação sensitiva, simpática e parassimpática, desempenha um papel altamente coordenado na regulação da produção das secreções. São os neuropéptidos os grandes moduladores de toda a resposta neuronal que se segue face a variados estímulos, sejam eles internos ou externos. Estes produtos neuronais não só medeiam a resposta da produção fisiológica contínuo das secreções, como também montam uma resposta rápida face a uma determinada agressão.

Abstract

Nasal secretion has several purposes, it plays an extremely important role in normal nose function. It's essential for the air conditioning, which includes moisturizing and heating the air, by fast and highly effective processes, as well as for its filtering. With its unique composition, mucus also promotes the defence against microorganisms, mediated by antibodies or other substances such as proteins with enzymatic activity. Nasal mucus has its origin in different sources, such as submucosal glands, epithelial specialized cells, and transudate of vascular origin, so the mechanism controlling them are diverse and complex. Nasal mucosa is innervated by multiple subsets of nociceptive, parasympathetic and sympathetic nerves, which play highly coordinated roles in mucus secretion. Neuropeptides are the main modulators of all the neuronal response, triggered by diverse internal or external stimuli. These neuronal products not only mediate physiological continuous mucus production but also set a fast response against certain aggression.

Introdução

O nariz é um órgão integrante do sistema respiratório, possui uma inervação e revestimento mucoso particular, importantes para o seu normal funcionamento. Tem como funções respiratórias principais, o aquecimento do ar inspirado, por extensas superfícies das conchas e septo (com uma área de cerca de 160 cm² e volume de 15ml), a sua humidificação e filtração. A vascularização especializada da mucosa é particularmente importante no aquecimento do ar. É através do fluxo sanguíneo que o calor é distribuído no nosso corpo a nível interno. A temperatura do ar inspirado, na maioria das situações, é inferior à temperatura corporal e, particularmente, à temperatura da mucosa nasal. Por esta razão, independentemente da temperatura do ar inspirado, tem de haver um mecanismo rápido e eficaz reduza este gradiente próximo da temperatura corporal. A humidificação é conseguida através do processo físico de transdução do fluido através da mucosa e das secreções das glândulas epiteliais e células caliciformes, tendo esta componente glandular uma contribuição muito menor. A temperatura do ar pode ser elevada em até 0,5°C acima da temperatura corporal e 2-3% mais húmido que o interior do corpo, antes de este alcançar a traqueia. Estas funções são chamadas de condicionamento do ar. O processo rápido de condicionamento deve-se ao elevado gradiente de temperatura e humidade entre a mucosa nasal e o ar inspirado, conseguido pelo mecanismo de contracorrente. Para termos a noção da eficácia deste processo, o ar inspirado pelo nariz em temperatura ambiente (23°C) e com uma humidade relativa de 40% é aquecido até aos 30°C, com 98% de humidade relativa. Mesmo ao inspirar o ar frio (-4°C), este é aquecido até aos 31°C e fica com 98% de humidade relativa em condições fisiológicas. Estima-se que um terço da água e calor perdidos pela mucosa no processo de condicionamento é recuperado durante a expiração, daí tanto a inspiração como a expiração pelo nariz serem tão importantes (10,15). Os outros dois terços que não são recuperados constituem cerca de 300 a 400 mL de água por dia, juntamente com 300 kcal perdidas no processo da expiração, numa pessoa que vive num clima temperado. A actividade física, o clima frio e seco irão aumentar essas perdas (14).

Quanto à filtração, esta processa-se de maneira diferente conforme a dimensão das partículas. Sabe-se que a presença dos pêlos à entrada das narinas é importante para a filtração de grandes partículas, que ficam retidas na porção anterior da cavidade nasal, contudo é muito mais importante a remoção das partículas mais pequenas, por precipitação turbulenta. Este fluxo é conseguido pela presença de cornetos, septo e a

parede da faringe. O ar inspirado penetra nas narinas com um ângulo de 60°, e divide-se em diferentes fluxos, seguindo diferentes meatos e espaços por baixo dos cornetos. A velocidade à entrada das fossas nasais é de cerca de 2-3m/s. Na porção posterior do vestíbulo, na válvula nasal interna, o fluxo fica mais horizontalizado e, como é a porção mais estreita do nariz, acelera até aos 12-18m/s, desacelerando outra vez para os 2-3m/s na região dos cornetos (15). O ar ao passar pelas fossas nasais embate nessas estruturas, muda de direcção do movimento e sofre acelerações e desacelerações, fazendo com que as partículas suspensas, sendo mais densas que o ar, não mudam de direcção tão rapidamente, continuam em frente e ao chocarem contra a superfície das estruturas obstrutivas. Estas partículas ficam capturadas pelo revestimento mucoso à superfície do epitélio respiratório ciliado, sendo transportadas pelos cílios até à faringe onde serão deglutidas.

O mecanismo da turbulência nasal é tão eficaz que praticamente nenhuma partícula maior que 6 micrómetros de diâmetro (menor que uma hemácia) consegue chegar ao pulmão pelo nariz. Partículas menores, contudo, conseguem passar e fixam-se nos bronquíolos ou alvéolos onde serão posteriormente fagocitadas e removidas pelo movimento ciliar.

A secreção nasal tem um papel fundamental tanto na filtração como humificação do ar. A vascularização particular da mucosa é fundamental para o aquecimento adequado e eficaz do ar inspirado. Também a filtração eficaz só é possível com um revestimento mucociliar adequado. Para que estas funções ocorram, tem que haver uma regulação muito eficaz da produção das secreções nasais e a sua secreção contínua na mucosa nasal. Deste modo a função de condicionamento do ar é assegurada pela presença e distribuição de glândulas serosas, células caliciformes, qualidade e actividade ciliar, habilidade da alteração do diâmetro interno nasal (através de ciclos de congestionamento e descongestionamento), eficácia da rede vascular da lâmina própria e pela superfície de contacto entre o ar inspirado e a mucosa. Sabe-se que um ser humano adulto produz cerca de 1-2L de secreções e transudado nasal por dia, sendo que três quartos são usados para a saturação do ar inspirado e restante é usado nos mecanismos ciliares de limpeza e purificação do ar (15).

Sem as secreções nasais o ar não seria condicionado, chegando às vias respiratórias inferiores seco e com partículas suspensas, podendo levar a alterações do epitélio respiratório, com aparecimento de crostas, desenvolvimento de infecções e até

alterações do interstício pulmonar por agressões constantes da mucosa das vias aéreas inferiores por partículas exógenas, devido à fragilidade e clearance lenta alveolar. Para além disso, a própria secreta do epitélio inactiva a actividade ciliar, comprometendo a limpeza dos seios perinasais e da própria cavidade nasal.

De forma a compreender os mecanismos que controlam a secreção nasal é necessário perceber de que forma as secreções são produzidas e transportadas até à superfície nasal. Deste modo é importante ter em conta a vascularização e a inervação nasal, a organização histológica da mucosa e, dentro desta, que células especializadas são responsáveis pela produção de secreções.

Vascularização nasal

O suprimento arterial das fossas nasais superiormente, é assegurado pelas duas artérias etmoidais, anterior e posterior (provenientes das artérias oftálmicas, que é ramo da carótida interna) e, posteriormente e inferiormente, pelas artérias nasais posteriores laterais, provenientes da artéria esfenopalatina, ramo da carótida externa. Na região anterior do septo encontra-se uma área muito vascularizada, o plexo de Kiesselbach, suprido pelas duas artérias, que normalmente é origem frequente de epistáxis.

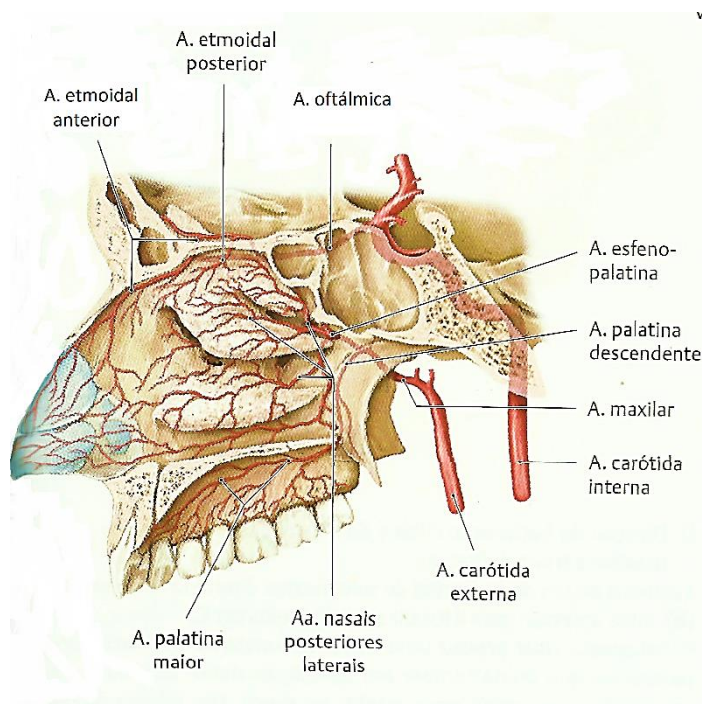


Fig. 1 Vascularização arterial nasal (17)

A vascularização da mucosa nasal é conseguida por quatro tipos de vasos sanguíneos: vasos de resistência pré-capilares (arteríolas), capilares, vénulas e anastomoses arterio-venosas (Fig.2). Os capilares subepiteliais e periglandulares da lâmina própria são supridos por uma vasta rede de arteríolas, organizados em camadas superficial e profunda na lâmina própria.

Existe uma vasta rede de anastomoses arterio-venosas na camada profunda da mucosa e à volta das glândulas mucosas, importantes para controlar o fluxo sanguíneo da mucosa.

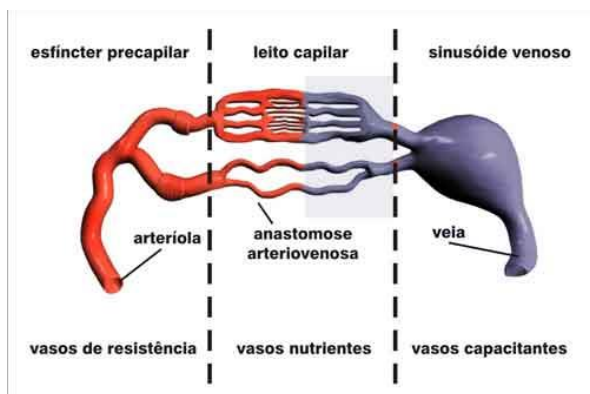


Fig.2 Esquema da organização da vascularização da mucosa nasal (16)

As veias da porção posterior do nariz geralmente drenam para a veia esfenopalatina, que passa pelo foramen esfenopalatino e em seguida para o plexo pterigoideo. O sangue da parte anterior do nariz é drenado principalmente através das veias que acompanham as artérias etmoidais anteriores, drenando posteriormente para as veias oftálmicas ou faciais. Algumas veias passam através da lâmina cribiforme, drenando para as veias da superfície orbital dos lobos frontais do cérebro.

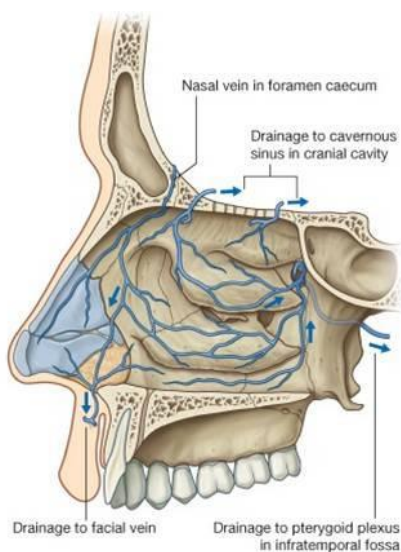


Fig.3 Drenagem venosa da cavidade nasal (18)

A mucosa nasal não contém músculo liso, não existe contractilidade dinâmica que possa ser responsável pela alteração do volume endo-nasal (8). O que existe é uma vasta rede de sinusoides, que constituem o tecido erétil venoso, o maior componente da mucosa nasal em termos volumétricos. Estes estão localizados na camada vascular profunda da lâmina própria. Existem pequenas fibras musculares na porção distal destes sinusoides, actuando como esfíncteres. O seu preenchimento determina o estado de congestão da mucosa. Este órgão erétil é mais proeminente na região do corneto inferior, mas também está presente no corneto médio e partes do septo nasal. Este ciclo de congestão-descongestão nasal tem uma duração de cerca de 4h e os achados rinomanométricos sugerem que a resistência nasal total permanece constante, apesar da alteração contínua do diâmetro das cavidades nasais. Existe um tónus simpático de repouso contínuo, que é assimétrico, exibindo actividade recíproca cíclica, de congestionamento e descongestionamento nasal. Este ciclo nasal parece depender do controlo nervoso central, provavelmente integrado a nível do tronco cerebral, apesar de também ser influenciado pelos centros autonómicos periféricos (7).

Inervação

Sensitiva

As sensações gerais da cavidade nasal, como as sensações do tacto, pressão, temperatura e sensação dolorosa, são supridas pela primeira e segunda divisão do trigémio (V_1 e V_2) (10,14). Os ramos da primeira divisão, ramos do nervo oftálmico, inervam a parte anterior e antero-superior do nariz. As restantes regiões são inervadas por ramos do nervo maxilar (V_2). O vestíbulo recebe inervação pelo nervo infraorbitário. A nível da mucosa, existem neurónios nociceptivos que contém neurotransmissores como SP, CGRP e NKA, constituem uma população de fibras trigeminais aferentes, fibras C, que fazem parte do sistema NANC. Existem subpopulações dessas fibras nervosas que são sensíveis a capsaicina (substância que dá a sensação picante aos pimentos chili), e a outros irritantes e substâncias como a nicotina, fumo de cigarros, histamina, serotonina, hidrogénio iões potássio, variações bruscas de temperatura, etc. Ramos periféricos destas fibras estão localizados dentro do epitélio respiratório, à volta das arteríolas, vénulas e das células ganglionares esfenopalatinas (2,7).

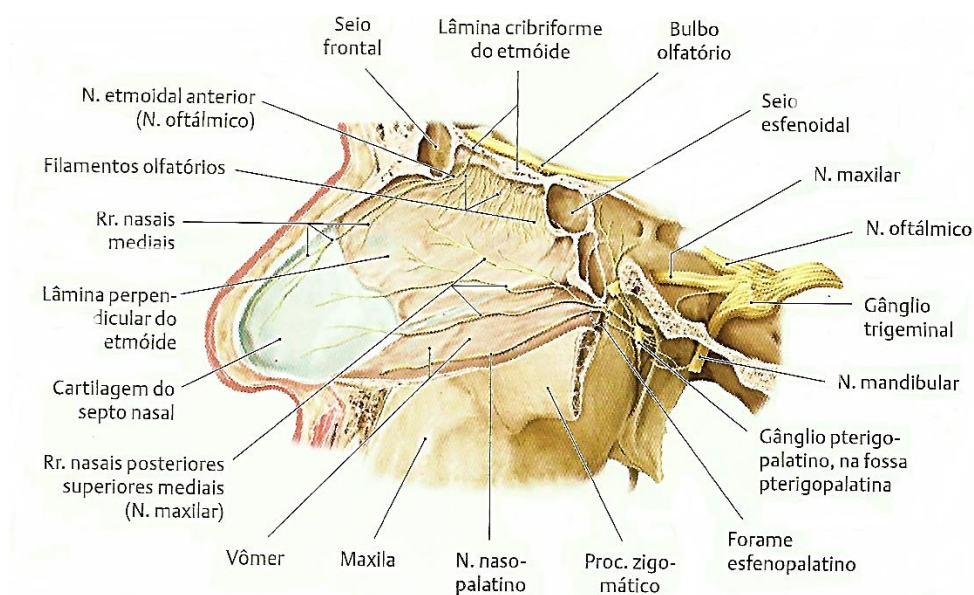


Fig. 4 Inervação da cavidade nasal (17)

Autonómica

O sistema nervoso autónomo tem um papel essencial no controlo e homeostasia da mucosa nasal. Fibras do sistema simpático têm a sua origem no primeiro e segundo segmentos torácicos da medula espinhal, nas células do cordão lateral. Estas fibras pré-ganglionares simpáticas contêm ACh. Deixam a medula espinhal com o ramo anterior e sinapsam no gânglio cervical superior, formando então um plexo à volta da artéria carótida interna. Depois estas fibras simpáticas continuam como nervo petroso profundo, que se juntam ao nervo grande petroso (parassimpático) formando o nervo do canal vidiano (constituído por fibras simpáticas pós-ganglionares e parassimpáticas pré-ganglionares) até ao gânglio pterigopalatino, onde se dividem em vários ramos para inervar toda a mucosa nasal. As fibras pós-ganglionares noradrenérgicas inervam predominantemente vasos sanguíneos (arteríolas, vénulas e sinusoides). As fibras simpáticas periarteriais, especificamente, contêm sobretudo NPY, fazendo parte do sistema NANC (4,13).

As fibras parassimpáticas têm a sua origem nos núcleos salivares superiores do tronco cerebral. As fibras deste núcleo juntam-se com as fibras do nervo facial e após deixarem o gânglio geniculado, designam-se de nervo grande petroso superficial, este junta-se com o nervo petroso profundo, formando o nervo do canal vidiano. As fibras

nervosas parassimpáticas sinapsam então no gânglio pterigopalatino e as suas fibras pós-ganglionares são distribuídas pelo nariz e nasofaringe, juntamente com as fibras simpáticas pós-ganglionares. Fibras pós-ganglionares colinérgicas parassimpáticas inervam tanto os vasos sanguíneos como glândulas exócrinas. VIP e PHI estão presentes em fibras pós-ganglionares esfenopalatinas, presumivelmente juntamente com ACh (4,7).

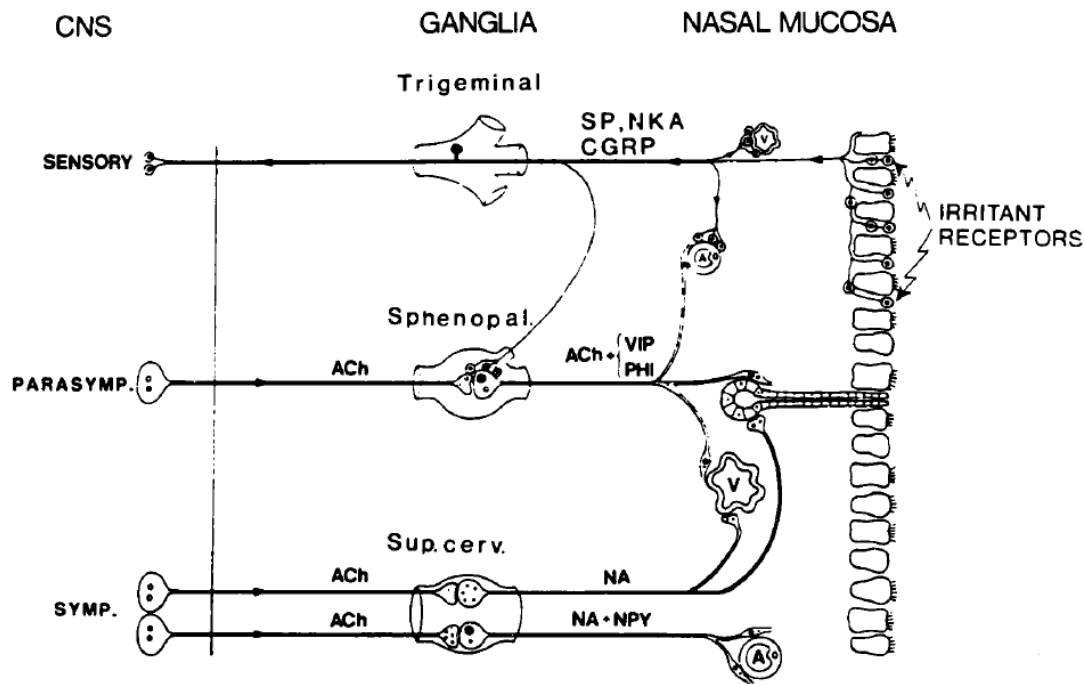


Fig. 5 Representação esquemática da inervação nasal sensitiva/autônoma (7)

Histologia da mucosa nasal

O epitélio nasal é uma barreira física para material estranho inalado. Este aprisiona e remove as partículas através de eventos coordenados de secreção de muco e actividade dos cílios. Participa também em resposta imune contra os antígenos inalados e condiciona o ar, para a manutenção de condições fisiológicas óptimas. O epitélio nasal está assente sobre a membrana basal e lâmina própria. Diferentes tipos de epitélio podem ser encontrados na cavidade nasal (11):

- 1) Epitélio escamoso e de transição (epitélio estratificado contendo células cubóides com microvilosidades), no terço anterior da cavidade nasal.
- 2) Epitélio colunar pseudoestratificado ciliado (epitélio respiratório), composto por 4 tipos principais de células: células colunares ciliadas, células colunares não ciliadas, células caliciformes e células basais. Este tipo de epitélio pode ser

encontrado nos dois terços posteriores da cavidade nasal. É particularmente espesso na região da superfície interna dos cornetos médio e inferior. Tem uma fixação muito forte ao pericôndrio ou periósteo, dependendo se está em relação com o osso ou cartilagem (14).

- 3) Epitélio dos seios perinasais, do tipo colunar ciliado simples, com algumas células caliciformes e glândulas (11).

A secreção de muco tem origem em várias glândulas: serosas, mucosas e seromucosas da submucosa; e também directamente produzido no epitélio por células especializadas, células caliciformes. Há ainda autores que descrevem um outro tipo de glândulas, glândulas ântero-laterais profundas, contudo a secreção destas poderá não ser representativa para a secreção do muco total (12). No homem estas secreções parecem ser isotónicas, ao contrário de mamíferos como os cães que têm secreções hipotónicas. O papel destas glândulas nas alergias e infecções poderá ser importante, uma vez que as suas secreções contêm imunoglobulinas, lactoferrina e lisosimas (1).

As células caliciformes secretam muco directamente para a camada aquosa da superfície epitelial. As glândulas serosas e seromucosas estão presentes no tecido conjuntivo e, tal como as células caliciformes, secretam uma película para a superfície epitelial (11). As células ciliadas possuem muitas mitocôndrias no seu citoplasma, necessárias para fornecimento de energia, essencial para o movimento dos cílios, que batem com uma frequência de 16,7Hz (1000 batimentos por minuto) (15). O sentido do fluxo causado pelo movimento dos cílios constitui um mecanismo de defesa inespecífico. O batimento dos cílios produz uma corrente constante de muco nos seios perinasais que drena sempre no sentido do óstio, expulsando assim microorganismos e partículas presentes no muco.

As células basais são células progenitoras de células especializadas que estão fixas na porção luminal da lâmina basal. As células epiteliais superficiais estão ligadas entre si por junções de aderina, *tight junctions* e *gap junctions*. As junções de aderina prendem as células à lâmina basal. As *tight junctions* formam um cinto à volta do bordo apico-lateral das células, formando uma barreira semi-permeável selectiva à passagem de iões, macromoléculas e água. As *gap junctions* permitem a comunicação directa entre células, como por exemplo na coordenação do batimento dos cílios. O epitélio controla o movimento da água através da regulação da translocação iónica, em particular a absorção de Na^+ e secreção de Cl^- . O movimento de proteínas séricas e água através da mucosa

para o lúmen nasal depende da integridade endotelial e da permeabilidade da membrana basal epitelial para essas moléculas e das *tight junctions* epiteliais (2).

A membrana basal é uma membrana semipermeável, penetrada por capilares. Deste modo, os fluidos podem passar através destes capilares fenestrados directamente para a superfície da mucosa, sem terem que atravessar a membrana basal.

A lâmina própria contém todas as estruturas glandulares, nervosas e vasculares, sendo importante na organização das trocas entre epitélio e o organismo. As glândulas são abundantes no septo e no pavimento da cavidade nasal. A lâmina própria contém duas camadas glandulares: uma mais superficial logo abaixo do epitélio, e uma mais profunda, abaixo da camada vascular. Estas consistem em glândulas serosas, mucosas e mistas, todas conectadas com o epitélio por um canal excretor. Os ácinos glandulares estão rodeados por células mioepiteliais, que ajudam na expulsão de muco. As células serosas produzem um vasto leque de substâncias com propriedades de defesa antibacteriana e antiviral inespecífica, como lisozimas, lactoferrina, quininogénio de baixo peso molecular e diversas enzimas. As células mucosas contêm mucoglicoproteínas acídicas altamente sulfatadas (11).

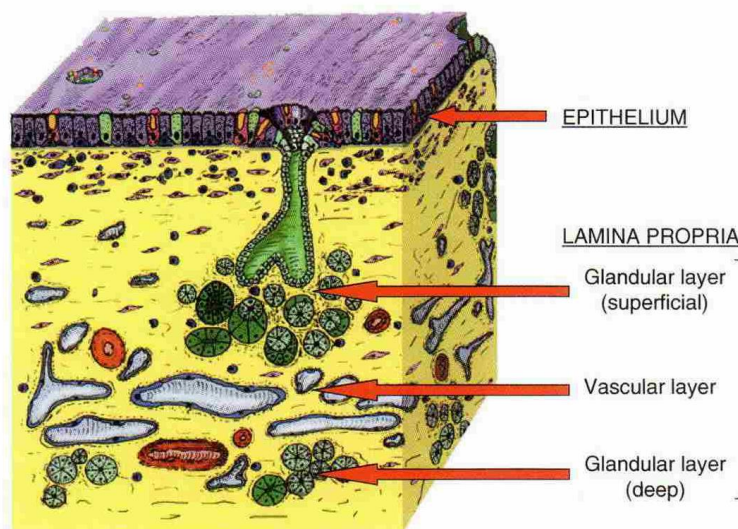


Fig.6 Representação histológica esquemática da mucosa nasal (10).

Células imunocompetentes

Para além das células estruturais da superfície, existem outras células que migram para o epitélio. Estas células incluem mastócitos e linfócitos intra-epiteliais, que reconhecem partículas do “não-próprio” e ficam encarregues da remoção destas partículas antigénicas da mucosa.

Na lâmina própria o tecido linfoide é particularmente importante no corneto médio. Os linfócitos e os plasmócitos são os mais representativos. Os histócitos e os macrófagos também poderão estar presentes, mas os neutrófilos não são frequentemente encontrados em situações fisiológicas. Clones de células B relativamente imaturos são estimulados primariamente no tecido linfoide associado à mucosa (MALT) e migram para os locais glandulares, onde sofrem diferenciação final e tornam-se linfócitos activos produtores de imunoglobulinas, que serão secretadas juntamente com as secreções glandulares (11).

Constituição do muco

O muco contém 95% de água, 3% elementos orgânicos, como mucina e glicopéptidos secretados pelas células caliciformes, e 2% de elementos minerais (15). A albumina é a proteína mais abundante no muco nasal. Contudo as secreções contêm também uma grande diversidade de outras proteínas tal como demonstrado na tabela em baixo. Capilares fenestrados por baixo da membrana basal do epitélio e das glândulas submucosas, permite a passagem das proteínas plasmáticas de e para região intersticial (2).

Origem	Tipo
Plasma	- Albumina - IgG, IgM
Células mucosas	- IgA - Mucoglicoproteínas
Células serosas	- Lactoferrina - Lisosimas
Células epiteliais	- Glicosaminoglicanos - Antioxidantes - Substâncias antimicrobianas
Outras proteínas com actividade enzimática	- Desidrogenase láctica - Enzimas proteolíticas: calicreína, inibidores da protease

Tab. 1 – Proteínas constituintes do muco e a sua origem

As secreções nasais são uma mistura de exsudado plasmático, muco proveniente das células caliciformes e material seromucoso das glândulas existentes na lâmina própria. Esta camada de revestimento contínua actua como uma barreira não específica que aprisiona partículas antigénicas e potencialmente nocivas antes que estas entrem no trato respiratório inferior. A viscoelasticidade do muco também tem a sua importância na clearance mucociliar. Se o muco é demasiado fluido, o seu transporte anti-gravitacional torna-se impossível; se o muco é demasiado viscoso, a sua expulsão torna-se difícil e as infecções ocorrem com mais facilidade. Por outro lado, a secura da camada de revestimento mucosa irá cessar a actividade ciliar e a sua humidificação irá reiniciar essa actividade rapidamente (2).

Mecanismos na produção das secreções nasais

Pode-se então dizer que as principais fontes da origem das secreções nasais são os vasos, o líquido intersticial, as células caliciformes existentes no epitélio respiratório e as células mucosas e serosas, que constituem as glândulas superficiais e profundas existentes na lâmina própria. De modo a compreendermos os mecanismos que controlam a secreção nasal, temos de ver o que controla cada uma dessas fontes mencionadas em cima.

O controlo neuronal é de extremo interesse na produção e regulação das secreções nasais. A espessura e propriedades térmicas da mucosa, são reguladas pelo sistema nervoso autónomo, através de fibras nervosas do simpático e parassimpático, mas também por reflexos neuronais das fibras sensitivas. O conceito clássico de que nervos parassimpáticos colinérgicos inervam glândulas exócrinas e que os nervos simpáticos adrenérgicos inervam vasos é demasiado simplista. Fibras nervosas libertam um leque vasto de substâncias conhecidas como neuropeptídeos que têm acções biológicas variadas, afectando não só as glândulas e vasos, mas também vias imunológicas e inflamatórias (2).

Como já vimos existem capilares fenestrados que atravessam a lâmina basal, contornando assim essa barreira. O aumento do fluxo sanguíneo e extravasamento do plasma, aumenta o fluido intersticial e albumina, que poderão mover-se entre as células epiteliais directamente para a cavidade nasal ou entre células submucosas para o lúmen glandular (2). O fluxo sanguíneo arterial e por sua vez extravasamento do plasma é controlado pelo sistema nervoso, através dos neuropeptídeos específicos do sistema autónomo. Os neuropeptídeos são sintetizados em células nervosas, transferidos pelos

axónios para os terminais nervosos, onde são armazenados em vesículas. Com a estimulação do neurónio, os neuropéptidos são libertados e têm a sua acção sobre um receptor específico. Estes neuropéptidos estão localizados em neurónios simpáticos, parassimpáticos e mais recentemente descobertos outros neuropéptidos provenientes dos neurónios sensitivos (3). Mas não chega apenas o líquido sair dos vasos para chegar ao lúmen glandular ou superfície epitelial, tem ainda que passar as junções existentes entre as células, principalmente as *tight junctions*. Factores que controlam a abertura epitelial e glandular das *tight junctions*, pelas quais ocorre a passagem de albumina e fluido plasmático são pouco compreendidos, mas pensa-se que SP e VIP possam estar envolvidos (2). VIP é produzido nos neurónios parassimpáticos, que tem uma acção de vasodilatação nos vasos da mucosa nasal. Através de estudos autorradiográficos foram detectados os seus receptores no epitélio, glândulas e vasos. Actua primeiramente como vasodilatador e como neuromodulador, provoca a secreção glandular, aumentando principalmente a porção serosa da secreção nasal. Como os produtos das células serosas incluem factores antimicrobianos específicos e não específicos, esta resposta selectiva poderá ser um importante regulador dos mecanismos de defesa da mucosa do indivíduo. Para além dessas acções, aumenta o fluxo de plasma através da mucosa, induzido pela substância P, potenciando assim o seu efeito (4). Este ultimo dado é sugestivo de que estes neuropéptidos tenham acção sobre a permeabilidade das *tight junctions*.

Apesar de VIP coexistir com ACh e ainda com PHI nas varicosidades neurosecretoras periféricas das fibras parassimpáticas pós ganglionares, não se pode dizer que estes têm a mesma função só com base nisso. A quantidade relativa com que cada um destes é libertada depende da frequência do impulso nervoso. Num impulso de baixa frequência é libertada principalmente a ACh, em altas frequências são libertados os três em conjunto (6).

Por outro lado, neuronios simpáticos contêm norepinefrina e neuropéptido Y (3). Estes transmissores actuam em artérias e anastomoses arterio-venosas causando vasoconstrição, que diminui o fluxo sanguíneo e provoca o colapso dos sinusoides, que leva à diminuição da espessura da mucosa reduzindo consequentemente a obstrução (7). A vasoconstrição provocada pelo NPY tem uma instalação mais lenta mas um efeito mais duradouro que aquela provocada pela norepinefrina. As paredes das arteríolas e anastomoses arterio-venosas são densamente innervadas pelas fibras nervosas que contêm NPY. Fibras individuais também estão localizadas nas paredes venosas. Pela

autoradiografia é possível perceber que os locais de ligação do NPY estão distribuídos predominantemente no músculo liso das arteríolas e na parte arterial das anastomoses arterio-venosas e com menor densidade na parte venosa. Esta correlação sugere que NPY é o maior regulador do fluxo sanguíneo nasal. Este péptido também inibe transmissão colinérgica. Aplicação nasal tópica em humanos demonstrou que este possui um efeito vasoconstritor sem efeito na secreção glandular (5,7).

Os neurotransmissores e os neuropeptídeos (ACh, SP, CGRP, GRP) bem como factores inflamatórios locais (prostaglandinas e bradiquininas) podem estimular exocitose das células acinares, levando ao enchimento do lúmen glandular, promover a contracção das células mioepiteliais que rodeiam os ácinos, expelindo o conteúdo do lúmen dos ductos para a cavidade nasal. Factores que controlam estes processos (exocitose das células mucosas, serosas e ductais e contracção das células mioepiteliais) são presumivelmente diferentes, mas devido a dificuldade de separar a actividade destas células, foram estudados em conjunto (2).

A acção destes péptidos é limitada pela degradação enzimática. Endopeptidase neutra, presente na superfície das células epiteliais, glândulas e endotélio, tem um papel importante na limitação da duração e extensão da resposta neuronal, pois degrada muitos dos neuropeptídeos e a bradiquinina (7).

Para além destes mecanismos do sistema autonómico, que são responsáveis pela produção contínua de secreções, a inervação sensitiva não serve apenas para transmitir sensações algícas e das condições externas como a noção da humidade, temperatura e da pressão, para o sistema nervoso central, também tem o seu papel no controlo das secreções nasais. Existem reflexos mediados pelo trigémio, presentes nos indivíduos saudáveis, que influenciam a forma e a quantidade da produção das secreções.

Como já vimos o trigémio dá origem, a nível da mucosa nasal, a fibras de pequeno diâmetro não mielinizada, as chamadas fibras C. Estas fibras grandemente ramificadas inervam sobretudo vasos arteriais, mas também venosos, glândulas submucosas e epitélio, e contêm neuropeptídeos como CGRP, substância P, neuroquinina A, GRP. Estes neurónios respondem a estímulos mecânico-térmicos e químicos considerados nocivos, transmitindo mensagens de lesão (dor) para o sistema nervoso central e iniciando uma resposta vascular inflamatória local. Como exemplo destas substâncias temos a capsaicina (substância que dá a sensação picante aos pimentos), nicotina, fumo dos

cigarros, histamina, serotonina, bradiquinina, acetilcolina, prostaglandinas, iões de hidrogénio e potássio. A excitação das terminações nervosas dos receptores sensitivos do nariz vai gerar uma onda de despolarização neuronal que leva à libertação de neuropeptídeos das varicosidades neurosecretórias e a sua difusão nos tecidos adjacentes. Esta libertação local dos neuropeptídeos é conhecida como o reflexo axonal. Este reflexo é um mecanismo de defesa muito rapidamente despoletado, ocorre quando uma lesão epitelial ou da mucosa ou a desgranulação dos mastócitos provoca a libertação dos factores como histamina, bradiquinina que podem despolarizar fibras sensitivas. A onda neuronal de despolarização é transmitida até ao cérebro, mas também para o sistema altamente ramificado dos neurónios sensitivos periféricos. Como resultado, os neuropeptídeos são libertados numa área relativamente extensa junto aos vasos e glândulas da submucosa. Desta forma o estímulo de uma lesão pequena pode ser amplificado e iniciada uma resposta imediata em grande escala. A nível periférico este efeito traduz-se na vasodilatação local, pela interacção de CGRP, SP e neuroquinina A com os seus receptores vasculares específicos, que leva ao extravasamento do plasma; também é provocada a exocitose das células epiteliais e glandulares pelo efeito de SP e GRP, actuando como secretagogos (3,7). No seu conjunto, isto culmina num aumento muito rápido da produção de secreções nasais. A nível central, vai haver a provocação do espirro, de modo a eliminar o factor que provocou o estímulo e também a congestão nasal, de modo a prevenir as partículas consideradas nocivas de atingirem o trato respiratório inferior (4). Vários neuropeptídeos coexistem no mesmo neurónio e são libertados em conjunto. É possível que existam várias populações destes neurónios de pequeno diâmetro, cada uma com diferentes arranjos de transmissores de neuropeptídeos e, possivelmente, diferentes sensibilidades e diferentes sensações transmitidas. Esta suposição é suportada por experiências in vivo que revelaram que a provocação nasal com capsaicina e nicotina produzem sensações dolorosas subjectivas diferentes, sugerindo que diferentes estímulos poderão estimular populações diferentes dos neurónios trigeminais (2).

É importante salientar que este reflexo que influencia a secreção apenas ocorre em situações da estimulação excessiva, em que o impulso não só é transmitido para o centro, via ortodrómica, como também para os terminais ligados às glândulas e vasos, via antidrómica (8). Para além disso, essa via também tem a capacidade de activar o reflexo parassimpático que potencia ainda mais os mecanismos de secreção nasal (7).

Conclusões

Os mecanismos que controlam a secreção nasal são complexos e muitas vezes não existe activação de um único mecanismo face a um determinado estímulo, e mesmo o mesmo estímulo pode activar vias diferentes, dependendo da sua intensidade. Existe um controlo contínuo na produção das secreções, que depende das condições externas em que um indivíduo se encontra, regulado pelo trigémio.

A mucosa nasal é inervada por múltiplos subtipos de nervos sensitivos nociceptivos, simpáticos e parassimpáticos. Estes têm uma acção precisa e coordenada na regulação da actividade glandular e vascular da mucosa. Estas funções são vitais na limpeza, humificação e aquecimento do ar inspirado, bem como para a defesa contra substâncias e microorganismos nocivos.

Apesar de parecer haver receptores noradrenérgicos e dos neuropeptídeos específicos do sistema simpático nas células glandulares e nos ductos, não parece haver influência do simpático na secreção glandular. Por outro lado, o sistema nervoso parassimpático tem influência tanto na parte glandular como na vascularização da mucosa nasal.

Existe uma grande interacção entre estes sistemas neuronais, o que constitui um desafio na investigação desta área, em que muitas vezes os mecanismos são estudados em conjunto. Mas não há dúvidas de que os neuropeptídeos sejam factores importantes em todos os aspectos da função nasal, actuando como principais moduladores dos processos da secreção nasal normal, da defesa específica, e inespecífica através de diversos reflexos. Deste modo é importante a realização de futuros estudos, tendo como alvo estes neuromoduladores, de forma a compreender melhor a sua acção e de que forma poderão ser usados na fisiopatologia, de forma a tratar sintomas rinológicos tão prevalentes na sociedade moderna e de tão difícil controlo.

Abreviaturas usadas

ACh – acetilcolina

CGRP – calcitonine gene-related peptide

Cl – cloro

GRP – gastrin-releasing peptide

Hz – hertz

MALT – tecido linfoide associado à mucosa

NA – noradrenalina/noradrenérgico

Na – sódio

NANC – não adrenérgico não colinérgico

NKA – neuroquinina A

NPY – neuropeptídeo Y

PHI – peptide histidine isoleucine

VIP – vasoactive intestinal peptide

Agradecimentos

Agradeço ao Prof. Óscar Dias, regente da cadeira de ORL, pela sua disponibilidade para os alunos e ter aceite o meu pedido de fazer o trabalho final de mestrado na área de Otorrinolaringologia.

Agradeço à Dra. Marta Canas Marques, uma orientadora incansável, que nunca me abandonou. Mesmo nos momentos mais difíceis e de maior trabalho poderia contar sempre com o seu apoio, mantendo a nossa ligação activa.

Não posso deixar de agradecer aos meus pais e o meu irmão, que mais do que me darem força para continuar, conseguiram suportar o meu mau humor nos dias mais difíceis, que só por si já é um grande feito. Ao longo de toda a minha vida, nunca deixaram de ser uma base de apoio sólida, que me permitiu enfrentar qualquer problema.

Agradeço também a todos os meus amigos, vocês sabem quem são, que me motivaram ao longo deste processo. Foram a razão de conseguir sair de casa de tempos em tempos para refrescar a cabeça e ganhar inspiração e novas ideias. Também arranjavam maneiras criativas de me pôr a trabalhar quando a vontade já não era muita.

Bibliografia

- 1 J. G. Widdicombe, Nasal Pathophysiology, In: Respiratory Medicine (1990) 84: 3-10.
- 2 C. J. Woodhead, Neuropeptides in nasal mucosa, In: Clinical Otolaryngology 1994, 19: 277-286.
- 3 James N. Baraniuk, Michael A. Kaliner, Neuropeptides and nasal secretion, In: J. Allergy Clinical Immunology (October 1990), 620-627.
- 4 Anders Angars, Basic mechanisms in autonomic nervous responses in specific and nonspecific nasal hyperreactivity, In: Acta Otolaryngol (Stockh) (1993), 113: 394-396
- 5 C. Hauser-Kronberger, G. W. Hacker, W. Muss, A. Saria and K. Albergger, Autonomic and peptidergic innervation of human nasal mucosa, In: Acta otolaryngol (Stockh) (1993), 113: 387-393
- 6 J. N. Baraniuk, J. D. Lundgren and M. Okayama, Vasoactive intestinal peptide in human nasal mucosa, In: The Journal of clinical Investigation (September 1990), 86: 825-831
- 7 J. N. Baraniuk, Sensory, parasympathetic, and sympathetic neural influence in the nasal mucosa, In: J. Allergy clin. Immunol (December 1992), 90: 1045-1050
- 8 N. Kubo and T. Kumazawa, Functional disturbances of the autonomic nerve in nasal hyperreactivity: an up-date review, In: Acto otolaryngol (Stockh) (1993), 500: 97-108
- 9 M. Okayama, J. Mullol and J. N. Baraniuk, Muscarinic receptor subtypes in human nasal mucosa: characterization, autoradiographic localization and function in vitro, In: J. Respir. Cell Mol. Biol. (1993), 8: 176-187
- 10 J. B. Watelet and P. Van Cauwenberge, Applied anatomy and physiology of the nose and paranasal sinuses, In: Alergy (1999), 57: 14-25
- 11 A. S. Jones, Autonomic reflexes and non-allergic rhinitis, In: Alergy (1997), 52: 14-19
- 12 L. C. Uraih and R. R. Maronpot, Normal Histology of the Nasal Cavity and Application of the special techniques, In: Environmental Health Perspectives (1990), 85: 187-208
- 13 P. M. Prendergast, Neurologic anatomy of the nose, In: Advanced Aesthetic Rhinoplasty (2013), 17-23
- 14 N. Geurkink, Nasal anatomy, physiology and function, In: J. Allergy clinical immunology (1983), 72: 123-128
- 15 J. N. Baraniuk and S. J. Merck, New concept of neural regulation in human nasal mucosa, In: Acta Clin Croat (2009), 48: 65-73
- 16 Guyton & Hall, In: Tratado de fisiologia médica (2006), 478-481.
- 17 F. H. Netter, Head and neck, In: Atlas of human anatomy 5th edition, 2011, Saunders Elsevier, Philadelphia, 35-50
- 18 <http://www.medicinageriatrica.com.br/2007/04/03/rinite-nos-idosos-alergica-vasomotora-e-medicamentosa/>
- 19 <https://quizlet.com/54586666/nasal-cavity-12-flash-cards/>